

М.Н. Долженко, д.м.н., профессор кафедры кардиологии и функциональной диагностики Национальной медицинской академии последипломного образования им. П.Л. Шупика, г. Киев

# Влияние антиатеросклеротической терапии на развитие коронарных событий: новые парадигмы

**В последнее время в научных медицинских кругах все чаще звучит дискуссия о том, что же на самом деле лежит в основе развития острого инфаркта миокарда и внезапной коронарной смерти: ишемия миокарда или нестабильность атеромы?**

**Поводом к обсуждению послужили данные ряда исследований, в которых было обнаружено, что большинство атером возникают в проксимальной части трех основных коронарных артерий эпикарда, при этом более 80% из них приводят к сужению просвета сосуда менее 75% от площади поперечного сечения, то есть менее 50% диаметра стеноза.**

**Действительно, результаты вскрытий позволяют предположить, что большинство инфарктов миокарда развивается в результате так называемых pop-flow повреждений, а не критического тромбоза. Кроме того, данные коронарной ангиографии, предшествующей острому инфаркту миокарда, свидетельствуют о том, что в большинстве случаев виновником поражения была атеросклеротическая стенокардия, а не тромбоз артерии, и только в 15% случаев причинами летальных коронарных исходов являются стенозы более 60% [1].**

Что же в таком случае может служить причиной развития острого коронарного синдрома (ОКС), нестабильности и повреждения атеромы? Сегодня появляются все больше данных в пользу теории комплексных нарушений: изменения гистопатологического состояния стенок сосудов, увеличение вязкости крови, а также влияние гемодинамических факторов (турбулентность тока крови, напряжение сдвига) и др. Следует отметить, что гемодинамическим факторам отводится основная роль в нарушении регуляции системы контроля функции эндотелия (продукция ангиотензина II и NO, изменения со стороны vasa vasorum) [3].

Тем не менее в 2009 г. в журнале American Journal of Cardiology были опубликованы данные исследования, в котором с целью оценки степени тяжести коронарного стеноза проспективно наблюдали 317 пациентов высокого коронарного риска.

По данным коронароангиографии, у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST/c нестабильной стенокардией и стабильной стенокардией диаметр стеноза был одинаковым, однако у пациентов с ОКС без подъема сегмента ST/c нестабильной стенокардией диаметр стеноза был все-таки больше по сравнению с таковым у больных ОКС с подъемом ST. И только у 11% пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST диаметр стеноза составлял менее 50% после удаления тромба. В целом диаметр стеноза менее 50% наблюдался в меньшем количестве случаев [2].



М.Н. Долженко

Таким образом, несмотря на дискуссии о причинах возникновения коронарных событий, большая роль степени сужения коронарных сосудов в зависимости от величины атеросклеротической бляшки в возникновении и тяжести течения коронарных событий неоспорима. Поэтому назначение антиатеросклеротической терапии является одним из основных методов улучшения прогноза у пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском.

## Роль гиплипидемической терапии в свете новых данных о патогенезе исходов коронарных событий

Как известно, статины применяют для снижения уровня общего холестерина, холестерина липопротеинов низкой (ЛПНП), очень низкой плотности и триглицеридов, а также для повышения уровня холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП). Однако в свете новых теорий возникновения коронарных событий нельзя забывать о плейотропных свойствах статинов, которые модулируют функцию нейтрофилов, уменьшают высвобождение провоспалительных цитокинов, улучшают сосудистую функцию через влияние на эндотелий, обладают антитромботическими свойствами. В последнее время появились уточнения в механизмах плейотропного действия статинов. Холестерин является лишь одним из многих соединений, образующихся из мевалоновой кислоты. К ним относятся, в частности, изопреноиды, включая фарнезил, гаранил-гаранил и долихол. Они необходимы для пролиферации клеток и обеспечения других важных функций. Позитивный эффект статинов можно объяснить уменьшением образования изопреноидов, кроме того, статины снижают уровень кавеолинов – мембранных белков рецепторнезависимого эндоцитоза, а также активируют эндотелиальную NO-синтазу, что очень важно, учитывая гемодинамические факторы в развитии коронарных событий.

Известно, что статины подавляют пролиферацию как нормальных, так и опухолевых клеток, препятствуют утолщению комплекса интима-медиа сонных артерий. Антипролиферативный эффект статинов может быть опосредован снижением активности G-белка, который относится к вторичным посредникам во внутриклеточных сигнальных каскадах. Статины могут влиять не только на пролиферацию клеток, но и непосредственно на синтез гликопротеинов и физико-химические свойства клеточной мембраны [4, 5].

## Доказательные данные в пользу статинотерапии в очередной раз были озвучены на научной сессии Американской ассоциации сердца (AHA), состоявшейся 13-16 ноября 2011 года в Орландо

Для осуществления успешной вторичной профилактики у пациентов, которые принимают статины для снижения резидуального сердечно-сосудистого риска, необходимо использовать многогранный подход, включающий снижение массы тела, отказ от курения, контроль артериального давления, адекватное лечение сахарного диабета и контроль уровня мочевины в крови.

В исследовании TNT PCSK9 у больных с семейной гиперхолестеринемией было отмечено, что увеличение дозы аторвастатина с 10 до 80 мг не повышало уровень фермента PCSK9

## Выбор пути – Ваше решение!



**Выберите для Ваших пациентов путь снижения общего Сердечно-сосудистого риска с неоспоримыми доказательствами:**

**ЛИПРИМАР** – убедительные доказательства снижения риска СС событий (ИМ, Инсульт) в сочетании с мощным снижением липидов<sup>1,2,4,11</sup>

**НОРВАСК** – эффективный контроль АД и стенокардии на протяжении 24 часов

**КАДУЕТ** – уникальная возможность снижения СС риска на 53%\*, беспрецедентная Сердечно-сосудистая защита



1. В исследовании LIPID-ASCENT (NCT00765059) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, принимающих статины, добавление аторвастатина кальция (Липримар) привело к значительному снижению риска сердечно-сосудистых событий. 2. В исследовании LIPID-ASCENT (NCT00765059) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, принимающих статины, добавление аторвастатина кальция (Липримар) привело к значительному снижению риска сердечно-сосудистых событий. 4. В исследовании LIPID-ASCENT (NCT00765059) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, принимающих статины, добавление аторвастатина кальция (Липримар) привело к значительному снижению риска сердечно-сосудистых событий. 11. В исследовании LIPID-ASCENT (NCT00765059) у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями, принимающих статины, добавление аторвастатина кальция (Липримар) привело к значительному снижению риска сердечно-сосудистых событий.

За дополнительной информацией обращайтесь в Представительство «Пфайзер Украина», г. Киев, ул. Амосова, 12, Бизнес-Центр «Horizon Park». Тел. (044) 291-60-50.





в плазме, который играет важную роль в гомеостазе холестерина низкой плотности и повышение которого является предиктором кардиоваскулярных событий у пациентов, лечившихся низкими дозами аторвастатина. В post-hoc анализе исследования TNT, в частности TNT Obesity, было показано, что применение Липримара в дозе 80 мг у больных с ожирением и у пациентов с ожирением в сочетании со стабильной ишемической болезнью сердца (ИБС) значительно снижало относительный риск коронарных событий – на 22 и 48% соответственно – по сравнению с более умеренным режимом приема аторвастатина в дозе 10 мг. В целом эти данные подтверждают тот факт, что интенсивная терапия статинами оптимально снижает риск последующих сердечно-сосудистых событий у пациентов с ожирением и стабильной ИБС.

В post-hoc анализе исследования IDEAL ALT было показано, что интенсивная терапия аторвастатином безопасна для пациентов с нормальным уровнем трансаминаз в печени. В исследовании SATURN, результаты которого были представлены 15 ноября 2011 года в г. Орlando на научной сессии Американской ассоциации сердца (AHA), применение высоких доз статинов аторвастатина или розувастатина привело к значительному регрессу коронарного атеросклероза, несмотря на различное влияние на ЛПНП и ЛПВП.

В данном исследовании оценивалась эффективность статинов в максимальных дозировках (аторвастатин 80 мг и розувастатин 40 мг) в снижении объема атеромы с использованием метода внутрисосудистого ультразвукового исследования. После 104 недель терапии в качестве первичной конечной точки оценивался объем атеромы в процентах, который снизился при применении аторвастатина на 0,99% (95% доверительный интервал (ДИ) от -1,19 до -0,63), и на 1,22% на фоне приема розувастатина (95% ДИ от -1,52 до -0,90;  $p=0,17$ ). У большинства

пациентов оба препарата индуцировали регрессию объема атеромы (63,2% в группе аторвастатина и 68,5% в группе розувастатина;  $p=0,07$ ) и нормализовали общий объем атеромы (64,7 и 71,3% соответственно;  $p=0,02$ ). В обеих группах лекарственные средства имели сходный благоприятный профиль безопасности, продемонстрировали низкую частоту лабораторных отклонений и сердечно-сосудистых событий. Следует отметить, что в группе розувастатина отмечалась более высокая частота протеинурии – 3,8 против 1,7% в группе аторвастатина ( $p=0,02$ ), в то время как уровень гликозилированного гемоглобина существенно не изменялся ни в одной из групп. Таким образом, использование максимальных доз розувастатина и аторвастатина обеспечило сходную степень регрессии атеросклероза в обеих группах [6] независимо от уровня холестерина ЛПНП и ЛПВП.

Последние данные демонстрируют не только важность прямых гиполипидемических эффектов статинов, но и их безопасность, а также подчеркивают необходимость дальнейшего изучения плейотропных эффектов препаратов этого ряда, что непосредственно вытекает из патогенеза коронарных клинических исходов.

#### Литература

1. Vulnerable Plaque (poster 564-570) American Journal of Cardiology Vol. 98, Issue 8, Supplement 1, Pages S220-S222.
2. Manoharan G., Ntalianis A., Muller O. et al. Severity of coronary arterial stenoses responsible for acute coronary syndromes. Am J Cardiol 2009; 103: 1183-1188.
3. Barbee K.A. et al. Am J Physiol. – 1995. – 268. – H1762-1772.
4. Massy Z., Keane W., Kasiske B. Inhibition of the mevalonate pathway: benefits beyond cholesterol reduction? Lancet 1996; 347: 102-3.
5. Bonetti et al. Nitroxyderivatives of fluvastatin, pravastatin, cerivastatin, atorvastatin and rosuvastatin as cholesterol-reducing agents with improved anti-inflammatory, antithrombotic and antiplatelet activity // Eur Heart J 2003, 24, 225-248. Effect of Two Intensive Statin Regimens on Progression of Coronary Disease.
6. Nicholls S., Ballantyne C., Barter Ph. J. et al. // N Engl J Med 2011; 365: 2078-2087. December 1, 2011.

UA-LIP-12-003



## НАМН УКРАЇНИ ІНФОРМУЄ

### Про присудження академічних премій НАМН України за кращі наукові роботи в галузі клінічної медицини за 2010 рік

Президія Національної академії медичних наук України постановила:

1. Присудити академічну премію НАМН України в галузі клінічної медицини:

– за монографію «Лазерное лечение патологии глазного дна» доктору медичних наук, професору **Наталії Володимирівні Пасечніковій** (ДУ «Інститут очних хвороб і тканинної терапії ім. В.П. Філатова НАМН України»).

2. Присудити академічну премію НАМН України в галузі клінічної медицини:

– за підручник «Хірургія» члену-кореспонденту НАМН України **Леоніду Якимовичу Ковальчуку** (Тернопільський державний медичний університет ім. Г.Я. Горбачевського), члену-кореспонденту НАМН України **Михайлу Петровичу Захарашу** (Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця), академіку **Михайлу Петровичу Павловському** (Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького), академіку **Геннадію Васильовичу Книшову** (ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України»), члену-кореспонденту НАМН України **Василію Васильовичу Лазориницю** (ДУ «Національний інститут серцево-судинної хірургії ім. М.М. Амосова НАМН України»), члену-кореспонденту НАМН України **Петру Дмитровичу Фоміну** (Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця).

3. Присудити диплом НАМН України:

– за монографію «Стрессовое повреждение слизистой желудочно-кишечного тракта» професору **Валерію Володимировичу Бойку** (ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії НАМН України»), професору **Олені Миколаївні Клігуненко** (ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії НАМН України»).

### Безкровний метод оперування печінки розроблено в ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії НАМН України»

Колективом авторів ДУ «Інститут загальної та невідкладної хірургії НАМН України» розроблено принципово новий метод розтину печінки, який отримав назву «Газострумна дисекція». Відповідно, розроблено апаратне забезпечення для його виконання. Цей метод дасть можливість здійснювати розтин печінки із мінімальною травмою органа, що оперується, і практично повною безкровністю втручання.

На жаль, з усього переліку апаратури, яка застосовується, на даний момент у світі немає універсального апарату, який би відповідав усім вимогам оперативних втручань на печінці. Кожен із них має свої переваги й недоліки, що дає змогу їх використовувати лише у певних клінічних ситуаціях. Однак у зв'язку з високою вартістю інструментарію (50-100 тис. доларів) в більшості країн спостерігається нестача необхідного обладнання.

В основу розробленої в інституті корисної моделі поставлено завдання створити удосконалений спосіб розділення біологічних тканин із мінімальною травматизацією клітин та крововтратою в зоні поверхні, яка підлягає резекції.

Це завдання вирішується тим, що в запропонованому способі використовується подання на поверхню органа стислого газу під тиском, який перевищує межу міцності тканини.

Обрання газу як робочого середовища дозволяє виключити значну травму клітин у зоні розтину, а також досягти покращення технологічності процесу, оскільки газ із зони впливу зникає самостійно, без застосування допоміжних заходів. Спрощується також процес створення підвищеного тиску за рахунок обрання найбільш керованого агрегатного стану робочого середовища.

Спосіб реалізується наступним чином. Робоче середовище у вигляді стиснутого газу від ємності подають до блоку управління. Подання газу до аплікатора регулюють за допомогою спеціального важеля. Тиск газу обирають залежно від щільності тканини. Крізь сопло й робочу рукоятку аплікатора надтонкий ламінарний струмінь проходить до місця впливу. Впливаючи на тканину органа, струмінь газу утворює простір розширення, який розсуває тканину, «видаваючи» клітини, тобто розсікає її. При цьому трубка структури (судини, жовчні протоки) залишаються неушкодженими, що дає змогу їх додатково обробляти й пересікати. Потрібні рівні максимального тиску встановлюють заздалегідь.

Таким чином, використання запропонованого методу у хворих на доброякісні та злоякісні новоутворення печінки, метастатичне ураження цього органа забезпечує значні переваги у виконанні оперативних втручань.

<http://www.amnu.gov.ua>

#### Інформація

**Липримар®** (аторвастатин), таблетки по 10, 20 і 40 мг; 14, 28, 30 таблеток в упаковці.

**Показання.** Дополнение к диете для лечения больных с повышенным уровнем общего холестерина (в том числе детей в возрасте 10-17 лет). Показан пациентам без клинических проявлений сердечно-сосудистых заболеваний, но имеющим несколько факторов риска, а также пациентам с клиническими проявлениями коронарных заболеваний.

**Способ применения и дозы.** Гипохолестеринемическая диета. Препарат назначают в дозе 10-80 мг один раз в сутки в любое время дня независимо от приема пищи. Изменять дозу следует с интервалом в 4 недели или более.

**Противопоказания:** гиперчувствительность, болезни печени в активной фазе, трехкратное и более повышение уровней сывороточных трансаминаз, беременность, лактация.

**Побочные действия:** наиболее часто наблюдались бессонница, головная боль, тошнота, диарея, боль в животе, диспепсия, запор, метеоризм, миалгия, астения.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами. При одновременном приеме препарата Липримар® с циклоспорином, фолиевой кислотой и ее производными, эритромицином, азольными антимикотиками или ниацином возрастает риск развития миопатии. Аторвастатин может повысить уровни дигоксина, норэтиндрона и этилэстрадиола. При одновременном применении с хлестирамином концентрация аторвастатина снижалась приблизительно на 25%.

**Особенности применения.** До начала и в период лечения необходимо контролировать показатели функции печени. Следует применять с осторожностью у пациентов, страдающих алкоголизмом и/или имеющих заболевания печени в анамнезе. Лечение необходимо прекратить при значительном повышении (в 10 раз) уровня креатинфосфокиназы (КФК) или развитии миопатии.

**Условия отпуска:** по рецепту.

Перед применением препарата необходимо ознакомиться с инструкцией по применению. Информация для врачей и фармацевтов. Предназначена для распространения на семинарах, конференциях, симпозиумах на медицинскую тематику.

Регистрационное свидетельство в Украине:

Липримар 10 мг – № Р.11.99/01116, Липримар 20 мг – UA/2377/01/01, Липримар 40 мг – UA/2377/01/02, Липримар 80 мг – UA/2377/01/03 от 25.06.2009.